

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 146

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane, Hélène, Marie COUPIER

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 16 Février 1930, à PARIS (16*)

présentée et soutenue publiquement le

**ETUDE D'UN CAS DE "DEFICIT"
EN FACTEUR HAGEMAN**

Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI*

1959

FACULTE' DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane, Hélène, Marie COUPIER
Externe des Hôpitaux de Paris
née le 16 février 1930 à Paris (16ème)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

ETUDE D'UN CAS DE " DEFICIT "

EN FACTEUR HAGEMAN

--:-



Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
	MENEGAUX
Clinique Chir. { Hôtel-Dieu	MOULONGUET
{ Salpêtrière	QUENU
{ Cochin	SICARD
{ Beaujon	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. cardio-vasculaire	
Clinique Chir. réparatrice et } orthop.	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop.	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale	DELAY

	MM.
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY-
	{ RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL	Pat.chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
	{ OLIVIER G.		{ GERMAIN
Ana.Path.	{ Melle GAU-	Pat.expéri-ment.	{ GOSSET
	{ THIER V.		{ LAURENCE
	{ BUSSER		{ LORTAT-JACOB
	{ GOUYGOU		{ OLIVIER (Cl.)
Bactériologie	{ CHRISTOL	Pat.expéri-ment.	{ POILLEUX
	{ NEVOT		{ THOMERET
Biol.Méd.	BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	{ ETTORI		{ MAURICE
	{ POLONOVSKI J.		{ LOEPER
Dermato-syph.	DUPERRAT	Path.Méd.	{ BOUVIER
Embryologie	TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD		{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
Hydrologie	CORNET		{ CASTAIGNE
Hygiène	{ BOYER		{ CONTE
	{ DEPARIS	Path.Méd.	{ DEROT
Mal.infect.	BASTIN		{ DOMART
Médecine légale et du Trav.)	{ DEROBERT		{ LAMOTTE
	{ GAULTIER		{ LAROCHE
Neurochir.	DAVID		{ MACREZ
Neurologie	LHERMITTE		{ MILLIEZ
	{ GRASSET	Pédiatrie	{ PEQUIGNOT
	{ LE LORIER		{ PERRAULT
	{ LEPAGE		{ RAMBERT
Obstétrique	{ MERGER		{ ROYER
	{ MORIN	Pharmacol.	{ THIEFFRY
	{ RAVINA		{ TURIAF
	{ ROBEY		{ WOLFROMM
Ophtalmologie	{ BREGEAT	Pédiatrie	{ POLONOVSKI Cl.
	{ DESVIGNES		{ MOZZICONACCI
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	{ JOSEPH
Oto-rhino-laryngol.)	{ AUBRY		{ Melle LEVY
	{ MADURO	Physiol.	{ BARGETON
Parasito.	BRUMPT		{ DEJOURS
Parasito col.	CHABAUD	Physique	{ PARROT
	{ ABOULKER		{ DJOURNO
Path.chir.	{ BARCAT	Médicale	{ GOUGLROT
	{ BAUMANN		{ KREIS
	{ CAUCHOIX	Psychiatrie	{ BARUK
			{ PICHOT

MM.
 Psych.infant.N....
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 { CERNEA

MM.
 Urologie..... KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 { AMELINE
 { HUGUIER
 Clin.Chir. { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie..... N...
 { DREYFUS
 Clinique M^e { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
 Conservateur Melle GOICHON
 { Melles DUMATTRE
 { LE NOIR
 Bibliothécaires { LAURENT
 { QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Parents

En témoignage de tout ce que
je leur dois.

Avec ma profonde affection.

A mon Mari,

A ma Fille,

A tous les Miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie médicale et
sociale à la Faculté de Médecine de
Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

Qu'il trouve ici le témoignage
de ma reconnaissance et de
mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jacques CAEN

Chef de Laboratoire à la Faculté de
Médecine

Qui, en m'accueillant dans
son laboratoire m'a permis
de pénétrer dans le domaine
de l'hémostase.

Qui m'a guidée et encouragée
dans ce travail avec tant
de bienveillance.

En témoignage de ma sincère
gratitude.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

le Professeur Paul CHEVALLIER

le Docteur Georges BILSKI-PASQUIER

Médecins des Hôpitaux

Avec eux j'ai acquis les premières notions d'hématologie.

Avec ma respectueuse gratitude.

le Professeur Robert FASQUELLE

Professeur de Bactériologie à la Faculté
de Médecine de Paris

Qui m'a initiée à la pratique
du laboratoire.

En hommage respectueux.

le Professeur BOULIN (In Memoriam)

le Docteur André MEYER

Médecin des Hôpitaux

le Professeur D. PETIT-DUTAILLIS

le Professeur Agrégé R. JUDET

Le Docteur André RICHARD

Chirurgiens des Hôpitaux

Au Docteur Anne MARTY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

En témoignage de ma vieille
amitié et de toute mon
affection.

ETUDE D'UN CAS DE
"DEFICIT"
EN FACTEUR HAGEMAN

INTRODUCTION

-:-

Depuis la première description du "déficit" en facteur Hageman ("Hageman trait") par Ratnoff et Colopy (1955), plusieurs observateurs ont retrouvé ce syndrome caractérisé par des troubles graves, in vitro, de la coagulation contrastant avec l'absence de signe clinique.

Successivement, il faut citer Frick et Hagen; Ramot, Singer, Heller et Zimmerman ; Larrieu, Soulier et Culot ; Sjølin ; Jim et Goldfein.

Et c'est à l'occasion d'un cas découvert dans le service du Professeur Jean Bernard que nous allons étudier le facteur Hageman.

Après un rapide aperçu sur la physiologie de l'hémostase et sur les moyens de son exploration, nous décrirons ce cas, parallèlement à onze autres observations trouvées dans la littérature.

Par là même, nous verrons ce que la découverte de ce facteur a apporté à la connaissance de la coagulation.

-:-

CHAPITRE I

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

-:-

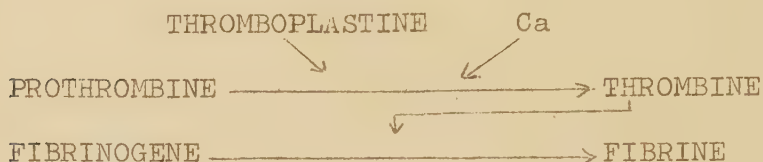
Pour mieux situer le rôle du facteur Hageman, il semble bon de rappeler la physiologie actuelle de l'hémostase.

Nous le ferons à la lueur des découvertes récentes, afin de mettre en évidence ce que le facteur Hageman a apporté de nouveau dans la connaissance de celle-ci.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE.

- Le premier temps est pariétal, de vasoconstriction capillaire,
- Le second temps est plaquettaire, avec formation du clou plaquettaire. Son rôle est double. Il arrête le flux sanguin, d'une part ; il amorce et accélère la coagulation, d'autre part.
- Nous insisterons sur le troisième temps: temps PLASMATIQUE ou de coagulation proprement dite, qui assure seul une hémostase solide et durable, "temps de consolidation, qui cimente, en quelque sorte, le clou hémostatique, et le fixe aux parois" (Jean Bernard).

Pour en comprendre les grandes lignes, le schéma, proposé en 1905 par Schmidt et Morawitz, reste valable :



La transformation du fibrinogène en fibrine - gel fibrillaire insoluble - se fait sous l'influence de la thrombine. Celle-ci existe, normalement, sous une forme inactive : la prothrombine. Elle est activée par :

- les ions Calcium
- la thromboplastine ou thrombokinasé.

LA THROMBOPLASTINOFORMATION

C'est la période de formation de thromboplastine endogène active.

C'est la phase la plus importante

- par sa durée,
- par le nombre de facteurs qu'elle fait intervenir,
- par les syndromes pathologiques qu'entraîne le déficit de l'un d'eux... parmi lesquels nous citerons, dès maintenant, le "déficit" en facteur Hageman, qui nous intéresse dans cette étude.

Etudiant les différents facteurs participant à la formation de thromboplastine active nous verrons successivement :

- les facteurs plaquettaires
- les facteurs plasmatiques

- le calcium
- le contact
- les inhibiteurs.

A/ LES FACTEURS PLAQUETTAIRES.

Les plaquettes jouent un rôle essentiel.

En leur absence, la quantité de thrombo-plastine formée est minime et la conversion de prothrombine en thrombine est

- retardée,
- incomplète.

On a voulu distinguer plusieurs facteurs plaquettaires.

- 1 - FACTEUR I (ou "platelet accelerator globulin" de Ware et Seegers).

Ce n'est pas un facteur plaquettaire proprement dit, mais seulement le résultat de l'adsorption, à la surface des plaquettes, de la proaccélérine plasmatique (6 % environ de la proaccélérine totale).

- 2 - FACTEUR III de Van Creveld et Paulssen.

Il est responsable de l'activité prothromboplastique des plaquettes qui semble ne pas être univoque. Il contribue à former en présence des facteurs plasmatiques une thromboplastine active.

- 3 - FACTEUR IV ou antihéparinique.

- 4 - O'Brien, enfin, a montré qu'il existait dans le sérum après la coagulation un facteur désigné par lui comme le "platelet like activity of serum", capable de corriger in vitro la consommation de

prothrombine d'un plasma déplaquettisé.

Ce facteur, qui se forme au cours de la coagulation, ne peut se former en l'absence de plaquettes.

Très diminué dans le sérum des thrombopénies ou des thrombopathies, il est à l'origine d'un test qualitatif de la fonction plaquettaire (Alagille et Soulier).

B/ LES FACTEURS PLASMATIQUES.

Pour simplifier, nous ne citerons, à dessein, que d'une façon très incomplète les caractères bio-physico-chimiques de ces facteurs. Seuls, sont mentionnés, ici, ceux qui, actuellement, servent à leur dosage in vitro.

1 - LE FACTEUR ANTIHEMOPHILIQUE A.

(ou globuline antihémophilique, thromboplastinogène
facteur VIII
plasma thromboplastic factor A)

C'est le plus anciennement connu.

Son déficit est responsable de l'hémophilie classique : l'hémophilie A.

- il est thermolabile.
- il n'est pas adsorbé par les adsorbants usuels (sulfate de baryum, phosphate tricalcique, hydroxyde d'alumine)
- il est consommé au cours de la coagulation, on ne peut donc le retrouver dans le sérum.

2 - LE FACTEUR ANTIIHEMOPHILIQUE B.

(ou Christmas factor

Plasma thromboplastin component: PTC

Plasma thromboplastic factor B

Facteur IX)

Découvert à peu près simultanément par Aggeler et par Biggs en 1952.

Son déficit est responsable d'une diathèse hémorragique génétiquement et cliniquement semblable à l'hémophilie classique, aussi beaucoup acceptent-ils de l'appeler "hémophilie B".

- il est thermolabile
- il est adsorbé par les adsorbants usuels,
- il n'est pas consommé au cours de la coagulation : on le retrouve dans le sérum (en plus grande quantité, même, que dans le plasma).

3 - Le P.T.A. de Rosenthal (plasma thromboplastin antecedent)

(ou facteur "antihémophilique C"

ou Plasma thromboplastic factor C).

Découvert en 1953 par Rosenthal à propos d'un syndrome hémorragique.

Il fut précisé par la suite que son déficit donnait un tableau, génétiquement et cliniquement, différent des deux hémophilies, précédemment citées.

En effet

- il s'agit d'une affection constitutionnelle, familiale, héréditaire, mais pouvant

toucher les 2 sexes (et non pas les hommes seulement) et être transmise par le père ou la mère.

- le tableau hémorragique reste mineur : les manifestations hémorragiques étant très souvent provoquées (extraction dentaire, intervention...) les hémarthroses étant peu fréquentes.

Par ailleurs

- il est thermolabile
- il est peu ou pas consommé pendant la coagulation donc retrouvé dans le sérum,
- il est partiellement adsorbé par le SO_4Ba , le $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}_3$

Son action contact a été récemment précisée (Margolis, Soulier).

4 - Le FACTEUR X ou FACTEUR STUART.

Etudié successivement par Duckert et ses collaborateurs (1955) Hougie, Barrow et Graham (1956), Caen, Beaumont et Jean Bernard (1958).

Ses propriétés sont très proches de celles de la proconvertine (SPCA, facteur VII). Il est nécessaire à la thrombinoformation, mais aussi à la thromboplastinoformation contrairement à la proconvertine qui n'intervient que dans la thrombinoformation.

Il est - thermolabile

- instable

- adsorbé par SO_4Ba et $(\text{PO}_4)^2\text{Ca}_3$

Son déficit peut être congénital, et parfois alors étiqueté - à tort - d'"hypoconvertinémie congénitale" ou secondaire à un traitement anticoagulant (Marcoumar, dérivés du Dicoumarol).

5 - La PROACCELLERINE

(ou Facteur V d'OWREN

Plasma Ac Globulin de Ware et Seegers
Facteur labile de Quick)

Décrite en 1944 par Owren.

Ce facteur intervient lui aussi dans la thromboplastino et la thrombinoformation.

Il est

- thermolabile
- non adsorbé par les adsorbants usuels
- il n'existe pas sous une forme active dans le plasma. Au cours de la coagulation il est activé en "accélérine" (ou sérum Ac globuline ou facteur VI).

Cette forme activée est consommée, et par conséquent, elle n'est pas retrouvée dans le sérum.

6 - En 1955, fut découvert le FACTEUR de HAGEMAN

Nous y reviendrons par la suite.

C/ LE CALCIUM

Le calcium ionisé est indispensable à la formation endogène de la thromboplastine.

Son action semble s'exercer dès la phase initiale (selon Bersagel l'activation du facteur antihémophilique B résulterait de la formation d'un complexe : le "Ca-Christmas factor", retrouvé dans le sérum et plus actif que le facteur B, seul.

D/ LE CONTACT

réalisé

- in vivo par une lésion tissulaire
- in vitro, étudié par l'emploi de tubes en verre, de perles de verre, ou évité en utilisant des tubes siliconés ou paraffinés.

Il est indispensable à la formation de thromboplastine : la coagulation est très réduite en parois non mouillables, et la prothrombine sérique résiduelle après coagulation atteint un chiffre élevé dans ces conditions.

Récemment, De Vries, Margolis, Soulier et Biggs ont montré que le facteur Hageman était un des facteurs contact et qu'il initiait la coagulation en activant d'autres facteurs.

E/ les INHIBITEURS DE LA THROMBOPLASTINO-FORMATION.

Au cours de la thromboplastinoformation, des inhibiteurs ont été décrits : anti A ou B au cours des hémophilies polytransfusées, des rhumatismes chroniques, antiprotrombinase, antiplaquettes (Larrieu, Caen), antithromboplastines au cours du lupus, des grossesses (Favre, Gilly).

CHAPITRE II

METHODES D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE

-:-

Elles méritent un chapitre spécial : c'est de leur compréhension que découle la distinction entre les divers facteurs de la coagulation.

Leur étude sommaire est indispensable à celle du "déficit" en facteur Hageman dont le diagnostic est biologique, puisqu'il s'agit d'un syndrome cliniquement muet.

Chacun des 3 temps de l'hémostase peut être exploré, certains tests d'ailleurs explorent simultanément plusieurs temps.

Nous citerons seulement ceux qui ont trait aux temps plaquettaire et pariétal pour développer davantage ceux qui concernent le temps PLASMATIQUE.

A/ L'EXPLORATION DU TEMPS VASCULAIRE.

se fera par

- le SIGNE DU LACET
- la mesure de la RESISTANCE CAPILLAIRE à la ventouse de Lavollay à l'avant-bras.
- le TEMPS DE SAIGNEMENT : épreuve de Duke au lobule de l'oreille.

B/ L'EXPLORATION DU TEMPS PLAQUETTAIRE.

par

- la NUMERATION des plaquettes,
- l'étude de leur MORPHOLOGIE,
- la RETRACTILITE DU CAILLOT.

C/ L'EXPLORATION DE LA COAGULABILITE GLOBALE.

comprend :

1 - LE TEMPS DE COAGULATION (Lee et White)

Il est mesuré à 37° et 20°, dans des tubes préalablement rincés au sérum physiologique (ou dans des tubes siliconés). Sa durée normale ne dépasse pas 12' à 15'.

2 - LE TEMPS DE HOWELL.

C'est le temps de coagulation du plasma oxalaté et recalcifié, à 37°. Il est normalement de 90" à 150".

3 - LE TEMPS DE CEPHALINE.

C'est le temps de coagulation du plasma, centrifugé à haute vitesse, recalcifié, en présence d'une suspension de céphaline d'origine cérébrale à 1 %.

4 - LE TEST DE TOLERANCE A L'HEPARINE.

(méthode de Soulier et Le Bolloch).

Il mesure le temps de coagulation en présence de quantités décroissantes d'héparine.

Il est plus sensible que les tests précédents.

D/ METHODES D'EXPLORATION ANALYTIQUE DE LA FONCTION PLASMATIQUE.

Parmi celles-ci :

- 1 - LE TEMPS DE QUICK STANDARD
(mis au point en 1935)

Il consiste à étudier la coagulation d'un plasma oxalaté, recalcifié, en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire, à 37° (extrait acétoné de cerveau de lapin ou d'homme).

Ce temps - comme on s'en est aperçu par la suite - dépend des facteurs du "complexe prothrombique"

- prothrombine
- proaccélérine
- proconvertine
- facteur Stuart

- le taux de fibrinogène intervenant aussi, mais étant, le plus souvent, normal.

Seuls, les dosages différentiels permettent de connaître le réel déficit.

C'est dire l'intérêt de :

2 - L'ETUDE ANALYTIQUE DU COMPLEXE PRO-THROMBIQUE.

Chacun des facteurs du complexe prothrombique peut être étudié. On met en présence tout ce qu'il faut pour assurer une coagulation dans des délais normaux, excepté le facteur que l'on veut étudier.

On peut ainsi avoir le temps

- de prothrombine vraie
- de convertine
- d'accélérine
- de facteur Stuart

dont les résultats doivent être interprétés par rapport à ceux d'un plasma témoin, testé dans les mêmes conditions.

3 - LE TEST DE CONSOMMATION DE LA PRO- THROMBINE.

Découvert, semble-t-il, par Brinkhous en 1939, son étude fut précisée par Quick en 1947, et c'est Soulier qui en montra tout particulièrement la valeur, dans l'hémophilie et dans certaines thrombopathies, en 1948.

En voici le principe :

- toute modification de la formation endogène de thromboplastine, entraîne une diminution de la consommation de la prothrombine.

- normalement, la prothrombine est entièrement transformée en thrombine et on ne la retrouve plus dans le sérum qu'à l'état de traces.

- la prothrombine résiduelle est d'autant plus importante que le trouble de la thromboplastinoformation est plus marqué.

Sans entrer dans le détail des différentes techniques, signalons que l'on se sert d'un sérum vieux de 4 h, conservé à 37°, additionné de thromboplastine.

Après un temps de contact approprié (60"), on décèle la thrombine formée en ajoutant une solution de fibrinogène standard ou du plasma normal adsorbé par SO_4Ba et dilué au $\frac{1}{2}$ dans une solution tampon de véronal acétate. Le temps de coagulation du mélange est fonction de la thrombine formée.

Normalement, le temps trouvé est de 40" à 80".

Un trouble de la consommation de la prothrombine traduit toujours, d'une façon spé-

cifique un défaut de la thromboplastinoformation, mais l'absence de modification de ce temps ne permet pas d'affirmer que celle-ci est normale.

En outre, il s'agit d'un test global, ne permettant pas de rattacher le trouble au déficit en tel ou tel facteur.

D'où l'intérêt des 4 tests suivants :

- les épreuves croisées
- le dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques
- le "thromboplastin generation test" de Biggs et Douglas
- la recherche d'un anticoagulant circulant.

4 - LES EPREUVES CROISEES.

Méthode classique et simple.

Elle consiste à étudier la correction du temps de Howell et de la consommation de la prothrombine du plasma à tester, par des réactifs connus, mélangés à parties égales.

Ceci a permis le diagnostic des différentes hémophilies, comme le résume le tableau suivant :

Hémophile	réactifs de correction						
	plasma A	plasma B	plasma C	plasma normal	sérum normal	plasma ads. SO ₄ Ba	sérum ads. SO ₄ Ba
A	-	+	+	+	-	+	-
B	+	-	+	+	+	-	-
C	+	+	-	+	+	+	+

Mais cette méthode ne peut être employée quand le déficit est mineur, et lorsque, par conséquent, temps de Howell, consommation de prothrombine, sont normaux.

On peut essayer de sensibiliser le test par centrifugation à haute vitesse et adjonction de céphaline.

5 - LE DOSAGE SPECIFIQUE DES FACTEURS ANTI-HÉMOPHILIQUES.

Décrit, en 1953, par J.P. Soulier et Larrieu.

On utilise comme réactif un plasma d'hémophile A,B,C.

- rendu incoagulable par centrifugation à haute vitesse et à froid.

On mesure comparativement le temps obtenu par addition

- d'une dilution au 1/20
 - en présence d'un excès plaquettaire chauffé à 64° (ou de céphaline)
 - et de Chlorure de calcium, en quantité optima.
-
- d'un plasma normal témoin
 - et du plasma à tester.

Par exemple, un hémophile A donne un temps analogue à celui du témoin sur le

- réactif B
- le réactif C

et sur le réactif A, des temps d'autant plus longs que le déficit (quantitatif) est plus important.

Cette méthode permet le diagnostic d'hémophilie, même lorsque

- temps de coagulation
 - temps de Howell
 - consommation de prothrombine,
- sont à la limite de la normale.

6 - LE "THROMBOPLASTIN GENERATION TEST".

Mis au point, en 1953, par Biggs et Douglas.

C'est la meilleure technique d'étude, car elle permet de différencier une diminution, d'un retard, de la formation globale de la thromboplastine.

On utilise "une mixture d'incubation", contenant, à parties égales, tous les éléments nécessaires à la thromboplastinoformation. C'est-à-dire d'après nos connaissances actuelles :

- plaquettes (sang citraté,
centrifugé,
3 fois lavé à l'eau physiologique,
en suspension dans un volume égal
au 1/3 de son volume initial).
- proaccélérine |
fact. A.H.A. | (plasma adsorbé par SO_4Ba
fact. A.H.C. | (dilué au 1/5.
(PTA + Hageman)
- fact. Stuart |
fact. A.H.B. |
fact. A.H.C. | (sérum dilué au 1/10
(PTA + Hagenan)
- chlorure de Ca M/40

On prélève toutes les minutes 0,1 cc de la mixture que l'on ajoute à 0,1 du plasma normal déplaquettisé et à 0,1 cc de calcium. On porte en abscisses le temps d'incubation, en ordonnées le temps de coagulation.

On obtient une aire de thromboplastinoformation normale, dont le maximum est atteint en 6 à 10 mn.

Pour apprécier la thromboplastinoformation du sang à tester, il suffit de remplacer, dans la mixture d'incubation, tout ou partie des éléments normaux par les éléments pathologiques.

Un point à noter :

quand le test a été décrit, il était facile, après avoir éliminé un déficit en proaccélérine, de faire le diagnostic d'hémophilie A, si le trouble se révélait avec le plasma adsorbé.

La multiplication des facteurs thromboplastiques a montré depuis qu'il existait, au moins 3 facteurs dans le plasma adsorbé, aussi les résultats devront-ils être interprétés à la lumière du tableau suivant et confrontés aux résultats donnés par les autres méthodes.

Plasma	Sérum	Plaquettes	Thromboplastinofornation
Normal	Normal	Normal	Normale
H.A. Normal	Normal H.A.	Normal Normal	Diminuée Normale
H.B. Normal	Normal H.B.	Normal Normal	Normale Diminuée
H.C. Normal	Normal H.C.	Normal Normal	Légèrement diminuée Normale ou légèrement diminuée
H.C. Déficit en proaccél. Normal	H.C. Normal Déficit en proaccél.	Normal Normal	Très pathologique
Déficit en proaccél. Normal	Normal Déficit en proaccél.	Normal Normal	Légèrement diminuée Normale
Déficit en proaccél.	Normal	Déficit en facteur I plaq.	Diminuée
Déficit en Stuart Normal	Normal Déficit en Stuart	Normal Normal	Normale Diminuée
Anticoagul. circulant Normal	Normal Anticoagul. circulant	Normal Normal	Diminuée Diminuée

7 - RECHERCHE D'UN ANTICOAGULANT CIRCULANT.

On recherche le temps de recalcification.

- d'un plasma normal, témoin.
- du plasma à tester,
- du mélange, à parties égales, des 2 plasmas précédents.

La présence d'un anticoagulant allonge, plus ou moins, le temps du mélange par rapport à celui du témoin, seul.

Dans certains cas, on sensibilisera la réaction, soit en faisant un mélange en proportion variable ; soit en laissant le mélange, une heure, à 37°, pour faire apparaître un inhibiteur à action progressive.

°°

Telles sont les principales méthodes d'étude de l'hémostase, il est bien évident que ce n'est là qu'un schéma et que de très nombreuses variantes existent selon les différents auteurs.

-:-

CHAPITRE III

LE DEFICIT EN FACTEUR HAGEMAN

-:-

Dans ce chapitre, nous donnerons, d'abord, la description d'un cas de "déficit en facteur Hageman" découvert dans le service du Professeur Jean Bernard, par J. Caen et J. Bernard.

Il s'agit d'une fillette de 6 ans, S... Pierrette, admise dans le Service en fin d'année 1957, pour un allongement du temps de coagulation, découvert fortuitement, avant une amygdalectomie.

Cette opération devait être effectuée, car en 1956 l'enfant avait souffert de rhumatisme articulaire aigu et l'otorhinolaryngologiste conseillait l'intervention.

De l'enquête familiale, il ressort que c'est une enfant unique, issue de parents non consanguins, breton et italien.

Le père a eu quelques épistaxis, explicables par une cause locale.

Le grand-père paternel aurait eu des hématoméses durant 20 ans de sa vie.

La mère n'a présenté aucun trouble d'ordre hématologique.

La fille d'un cousin germain aurait eu un allongement du temps de coagulation avant amygdalectomie.

Et voici les résultats obtenus par l'étude de son hémostasie :

- T.S. normal
- Résistance capillaire normale
- Taux du fibrinogène normal
- Fibrinolyse absente
- Anticoagulant circulant absent
- Nombre de plaquettes normal

Par contre étaient perturbés :

- le temps de coagulation : allongé d'une façon permanente. Il varie entre 29' et 65', à 37°. Ceci est plus net encore à 20° où il est de 37' à 95', ou en tubes siliconés où il dure 45' à 115'.
- le temps de Howell est allongé allant de 450" à 630".
- le temps de céphaline est discrètement allongé : 95"/75".
- il en est de même du test de tolérance à l'héparine in vitro : 18'/11'.
- la consommation de prothrombine est franchement raccourcie : 10" à 12".
- le dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques est :
normal pour A et P.T.A.
discrètement perturbé pour B.
- le test de génération de la thromboplastine modifié (les plaquettes sont remplacées par la céphaline - le plasma est adsorbé 2 fois par SO_4Ba - le sérum est pris sur thromboplastine et conservé 4 h à 37°
- les corrections du trouble du malade consistent à mélanger 0,2 cc de céphaline et 0,2 cc de plasma adsorbé par SO_4Ba et dilué au 1/5 avec 0,2 de Cl_2Ca , 0,15 de sérum à tester et 0,05 de sérums correcteurs:

normaux, P.T.A., hémophiles A et B, Stuart, Hageman, parents de la malade).

a permis d'affirmer le trouble en présence

- du plasma
- et du sérum

de la malade, mis ensemble dans la mixture d'incubation. Pourtant plasma et sérum, étudiés séparément, sont pratiquement normaux ainsi que les plaquettes.

- des corrections ont été faites avec des sérums connus :

- le trouble a été corrigé par des sérums normaux,

- par contre, ni ses propres parents, ni un malade atteint d'hémophilie B ne le corrige parfaitement.

- mais - fait capital - de nombreuses expériences croisées, tant en test de génération de la thromboplastine qu'en correction de sang total, pris sur plasma, entre le malade et un déficit en P.T.A. montre une correction toujours parfaite, qu'il s'agisse :

- du plasma P.T.A. avec sérum Hageman
- du sérum P.T.A. avec plasma Hageman
- ou du sang Hageman sur plasma P.T.A.

- une seule exception : lorsque le sang P.T.A. est pris sur du plasma Hageman, mais ce fait se produit aussi quand on prend au lieu du sang P.T.A. du sang normal, d'hémophile A, B ou des parents de la malade.

	S... P.	Son Père	Sa Mère
T.S.	2' - 2'5	2'	2'
Résistance capillaire en cm Hg	20	15	15
T.C. à 37°	29' - 65'	9' - 14'	10' - 12'
à 20°	37' - 95'	11' - 17'	11' - 12'
en silicone	45' - 115'	32' - 44'	25' - 31'
Consom. de Prothrombine (en 2 temps)	10" - 12"	33"	28"
Prothrombine résiduelle au sérum	35 %	10 %	15 %
Temps de Howell	450" - 630"	115"	155"
Temps de Quick	100 %	100 %	100 %
Temps de céphaline	95" / 75"	80" / 80"	85" / 85"
Temps de thrombine	21" / 21"	20" / 21"	20" / 20"
Fibrinogènes en g/l	3,5	3,5	3
Fibrinolyse	abs.	abs.	abs.
Anticoagulant	abs.	abs.	abs.
Facteur antihémophilique A	4' / 4'	4' / 4'	4' / 4'
B	5'30" / 4'45"	4'30" / 4'	4' / 4'
PTA	4'45" / 4'30"	4'30" / 4'	4' / 4'
Tolérance à l'héparine	18' / 11'	12' / 11'	11' / 10'
Plaquettes par mm ³	250.000	200.000	260.000
Rétraction du caillot	plasmatique	normale	normale

Ce tableau résume les résultats de l'hémostase de S... Pierrette, ceux de son père, ceux de sa mère.

Et ce tableau donne les résultats obtenus par les épreuves de correction croisée.

Plasma substrat	Sang à tester	T.C. à 37	C. de Prothrombine mesurée 4h après la coagulation
Hémophile A	Hageman	17'	Super. à 1'
Hémophile B	"	15'30"	47"
P.T.A.	"	8'30"	Super. à 1'
Stuart	"	9'45"	Super. à 1'
Normal	"	9'	Super. à 1'
Paternel	"	11'	51"
Maternel	"	10'	50"
Hageman	"	65'	10"
"	Hémophile A	41'	23"
"	Hémophile B	37'	19"
"	P.T.A.	15'	39"
"	Stuart	17'30"	40"
"	Normal	14'30"	42"
"	Paternel	20'	28"
"	Maternel	15'	27"

Cette observation est analogue à celles décrites, comme "déficit en facteur Hageman" dans la littérature où elles sont au nombre de 11.

Nous allons rapidement feuilleter
leur dossier clinique
leur dossier biologique
et voir ce qu'on peut en conclure.

LEUR DOSSIER CLINIQUE

En avril 1955, Ratnoff et Colopy décrivent trois observations de malades d'origine germanique, ne présentant aucun signe hémorragique mais un trouble de la coagulation assez semblable à celui des hémophiles, pouvant cependant être corrigé avec du plasma de tous les types d'hémophilies connus :

A

B

P.T.A.

Ils donnaient à ce syndrome le nom de "Hageman's trait", du nom de leur premier malade.

Observation I

J.R. Hageman, cheminot de 37 ans, est examiné pour la lère fois en juillet 1953 pour un allongement du temps de coagulation, découvert fortuitement lors d'un examen systématique pré-opératoire.

Ce malade ne présentait aucun signe hémorragique

- pas d'anémie,
- pas de purpura.
- à 5 ans, une amygdalectomie n'avait provoqué aucune hémorragie anormale.
- ni une blessure de la main à 10 ans,
- ni une extraction dentaire à 36 ans,
- aucune hémopathie n'était retrouvée dans ses antécédents.

Et actuellement, on trouvait ce T.C. allongé, chez cet homme, qui souffrant d'un ulcus duodénal depuis 1943 devait être opéré pour obstruction pylorique.

Voici donc la première observation clinique trouvée dans la littérature de ce curieux syndrome.

Les 2 observations suivantes, décrites toujours par Ratnoff, présentent un intérêt particulier.

- car c'est, là encore, fortuitement que la découverte d'un allongement du T.C. amène les malades à l'hématologiste.

- et là, de plus, il s'agit de 2 soeurs. Par la suite, l'on verra l'importance de ces cas dans l'étude génétique de cette affection.

Observation II

M...R... 46 ans, l'une des soeurs, ménagère, est examinée pour la lère fois, en juillet 1954, pour un T.C. allongé.

Déjà, en 1938, on le lui avait signalé lors d'une salpingo-ovariectomie pratiquée sans accident hémorragique.

D'ailleurs,

- elle avait déjà eu une grossesse avec délivrance normale

- une appendicectomie à 30 ans

- une hémorroïdectomie à 31 ans

- plusieurs extractions dentaires, sans aucun ennui.

Notons seulement qu'elle présentait de nombreuses varices et une tendance ecchymotique.

Lors d'une enquête familiale, on découvre la même anomalie, chez une de ses soeurs : T.R.

Observation III

T.R. ne présente rien de bien particulier

- 4 accouchements normaux,
- plusieurs extractions dentaires,
- une petite opération à la poitrine, sans la moindre complication.

Frick et Hagen, en avril 1956, décrivent 2 cas d'un "déficit" en facteur Hageman, sous le titre évocateur de "troubles graves de la coagulation sans syndrome hémorragique, provoqué par une déficience du cinquième précurseur plasmatique de la thromboplastine".

Observation IV

R.L., 32 ans, est bibliothécaire. En 1948, à l'occasion d'une opération pour kyste sébacé, est découvert un TC à 72'. L'intervention se fait sans hémorragie per ou post-opératoire.

Dans ses antécédents on note :

- 3 extractions dentaires
- une blessure de guerre
- une amygdalectomie, sans hémorragie.

Il n'y a plus, pas d'antécédent familial hémorragique.

Observation V

C.A., 35 ans,

Il s'agit ici d'un ouvrier, hospitalisé pour un delirium tremens, dont il sort rapidement.

Un T.C. pratiqué, avant une ponction biopsique du foie, se révèle allongé à 50', et fait surseoir à la biopsie.

Mais faits à noter :

- la laboratoire ne donne aucun signe d'altération de la cellule hépatique.

- suivi pendant un an, son T.C. reste toujours le même.

Comme antécédents :

- amygdalectomie
- appendicectomie
- extraction dentaire
- blessure durant son travail

se déroulant normalement.

Pas d'antécédents familiaux intéressants.

Observation VI.

Ramot, Singer, Heller et Zimmermann, en 1956, rapportent l'observation d'un Lithuanien ayant eu :

- amygdalectomie
- ablation d'un varicocèle
- appendicectomie

sans accident.

Son hospitalisation pour d'importantes varices, fait découvrir l'allongement de son T.C.

L'enquête familiale, qui ne peut être qu'incomplète, montre cependant que ses 2 enfants et 2 de ses grands-parents ne présentent aucun trouble hémorragique.

Observation VII.

En 1957, Larrieu, Soulier, Culot rapportent l'observation de Mme Chap..., Belge de 50 ans, dont on a découvert le T.C. allongé à 60', au cours d'un bilan pré-opératoire.

Dans son passé, pas d'antécédent hémorragique, lors

- d'une appendicectomie,
- d'une extraction dentaire

Tout au plus une légère tendance ecchymotique.

Du point de vue familial, pas d'antécédent.

Observation VIII.

Jim et Goldfein qui en 1957 décrivent ce cas :

Une femme de 26 ans, d'ascendance allemande, française et irlandaise, a un T.C. allongé noté pour la première fois à 6 ans à l'occasion d'une amygdalectomie.

De 12 à 17 ans, la même anomalie est retrouvée, s'atténuant au moment des règles.

A 17 ans, appendicectomie.

A 20 ans, adénectomie, sans hémorragie.

Elle a présenté de nombreuses crises de rhumatisme articulaire aigu.

Du point de vue familial, rien de particulier n'est retrouvé.

Elle est fille unique, elle n'a pas d'enfant.

Observation IX.

C'est celle décrite en 1957 par Sjölin :

Il s'agit d'un homme de 37 ans qui ne présente aucune particularité clinique, ni dans ses antécédents personnels, ni dans ses antécédents familiaux.

Et c'est à nouveau Soulier et Larrieu qui en 1958 publient ces 2 dernières observations :

Observation X.

Wagn. Claude, âgé de 20 ans, de sexe masculin, est adressé pour un allongement du temps de coagulation, découvert lors d'un examen systématique pré-opératoire. Aucun antécédent hémorragique n'est trouvé, même lors d'extractions dentaires. Une blessure aurait saigné plus longuement que de coutume.

Il n'y a pas de tendance ecchymotique.
Les parents ne sont pas consanguins et
n'ont aucune tendance hémorragique.

Observation XI.

Gui. Dominique, âgée de 6 ans et demi, de
sexe féminin, est adressée pour un examen
préopératoire.

Depuis l'enfance, on note des épistaxis
assez fréquentes, peu abondantes, de courte
durée ; une tendance ecchymotique nette ;
sans autre localisation hémorragique.

Une avulsion dentaire quelques mois aupa-
ravant, s'est déroulée sans incidents.

La mère de l'enfant présente une tendance
ecchymotique et a fait une hémorragie après
extraction dentaire.

Ce cas, publié en 1956, comme déficit en
P.T.A., paraît actuellement aux auteurs com-
me un "déficit en facteur Hageman".

LEUR DOSSIER BIOLOGIQUE.

En parcourant toutes ces observations, on
note l'absence de modification

- du temps de saignement
- de la rétraction du caillot
- du nombre des plaquettes
- du taux de fibrinogène
- aucun anticoagulant circulant n'est
retrouvé.

Par contre

- le temps de coagulation
- le temps de recalcification du plasma
- la consommation de la prothrombine
- le test de Biggs et Douglas

sont perturbés.

Ceci localise, ainsi, le trouble de la coagulation dans la phase plasmatique de formation de la thromboplastine, comme dans l'hémophilie.

Le tableau qui suit résume les principaux résultats relevés dans les 12 observations précitées. (p. 49-50)

Il nous faut insister sur certains points.

- 1) L'absence de correction par le mélange des plasmas de 2 malades classés comme déficit en facteur Hageman, confirme l'identité de ces cas que suggérerait, déjà, la similitude des résultats précités.
- 2) Plusieurs auteurs précisent que le test de Biggs et Douglas n'est perturbé que si sont associés sérum et plasma du malade.

Ceci élimine d'emblée :

- une hémophilie A
- une hémophilie B

comme le précise d'ailleurs le dosage des facteurs antihémophiliques, lorsqu'il a été pratiqué (observation VII et X, XI, XII) et les épreuves croisées de correction, qui donnent des résultats - dans l'ensemble - très concordants.

Plus délicat est le diagnostic avec le PTA. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

- 3) Certains ont fait une étude in vivo de ce facteur Hageman.

- Ratnoff par transfusion de 250 cc de sang citraté humain note une correction du temps

Obs.	T.C. (verre)	T.C. (silicone)	Temps de Howell	Cons. de Prothromb.	Epreuves croisées	Biggs et Douglas
I Ratnoff	87'(25°)	300'(25°)	102(25°)		correction par plasma normal, H.A. H.B., P.T.A.	
II Ratnoff	86'(25°)	330'(25°)	47'(25°)		idem	
III Ratnoff	90'(25°)	300'(25°)	47'(25°)		idem	
IV Frick et Hagen	65'(37°)		510'(37°)	14" (ap. 2 h)	idem	
V Frick et Hagen	60'(37°)		240'(37°)	13' 4"	idem	
VI Ramot	60'(37°)			15"	idem	anormal si plasma + sérum + plaquettes

VII Jim	17'(37°) 31'(25°)	60'	7'30(37°)	9"	idem mais non cor-plasma + rigé par PTA sérum	anormal si
VIII Larrieu- Soulrier - Culot	60'	60'-150'			idem	idem
IX Sjölín						anormal
X Caen Bernard	65'	115'	450"-630"	10"-12"	idem mais mal cor-plasma+sérum rigé par H.B., P.T.	anormal si
XI Soulrier Larrieu	17'-20' (37°)		6'30"	14"	correction	idem
XII Soulrier Larrieu	25'(37°)		9'45"	15"-19"	idem	idem

de recalcification 1 h ½ après la transfusion, s'effaçant au bout de 18 h. (Observation I).

- Ramot pour une transfusion de 50 cc de sang conservé vieux de 20 jours, obtient un résultat semblable (observation VI). Voici les chiffres qu'elle donne :

	Avant	Après			
		10'	30'	24 h	36 h
T.C. + de 60'		16'	10'	20'	+ de 60'
Consom. de..					
prothromb. 15"		26"	27"	24"5	14"6
Biggs et Douglas	anormal		normal		anormal

A ce propos, est notée la différence avec un déficit en PTA. corrigé seulement par une transfusion importante (1500 cc).

- Larrieu, Soulier et Culot obtiennent une correction très satisfaisante des :

T.C.

Temps de Howell

Résistance à l'héparine

Consommation de prothrombine,

par une transfusion de 150 cc de plasma.

4) Quant aux caractères physico-chimiques de ce facteur :

Frick et Hagen, d'une part,

Larrieu, Soulier et Culot, de l'autre,

les ont particulièrement bien précisés.

Voici les principaux caractères du facteur Hageman :

- il est retrouvé dans le sérum
dans le plasma normal
et dans le plasma adsorbé par SO_4Ba ,
ceci le différencie nettement du FHA et FHB.
- il est le plus thermostable des facteurs plasmatiques de la thromboplastinoformation actuellement connus.
- on le retrouve dans toutes les fractions plasmatiques précipitées par le sulfate d'ammonium saturé, entre 20 et 50 %, avec son maximum d'activité entre 25 et 33 %.
- sa motilité électrophorétique le situe entre les bêta et les gamma globulines.

Ci-dessous, le tableau , emprunté à Frick et Hagen , résumant ces principales propriétés :

	H A	HB	PTA	Hageman
Plasma normal	+	+	+	+
Sérum normal	-	+	+	+
Plasma SO_4Ba	+	-	+	+
Activité Mx du plasma traité par sulfate NH_4 saturé de	0-25%	33-50%	25-33%	25-33 %
Motilité électro- phor du sérum		β - γ	β - γ	β - γ
Résistance à				
56°30'	+			+
60°15'	+	-	+	+
60°30'	-			+
65°15'	-			+

Mais , à côté de tous ces caractères, retrouvés d'une façon concordante dans tous les cas observés, il nous faut noter quelques particularités.

- 1) 2 malades de Ratnoff ont un signe du lacet nettement positif :

Observation I : le maintien durant 5' d'une pression de 10 cm de Hg fait apparaître "d'innombrables" pétéchies à l'avant-bras.

Observation II : le signe du lacet, pratiqué dans les mêmes conditions est plus douteux : 50 pétéchies dans la région du poignet,

50 dans celle du coude,
6 seulement à l'avant-bras.

- 2) une non correction du déficit en facteur Hageman par un déficit en PTA est notée dans l'observation VII (Larrieu, Soulier et Culot).

En mélangeant 1,5 cc du sang de leur malade avec 0,1 cc d'un plasma PTA, ils n'obtiennent pas une correction satisfaisante du T.C. et de la consommation en prothrombine.

D'ailleurs, le dosage spécifique des facteurs antihémophiliques donne un léger déficit en PTA (11'/5').

Par contre un plasma de déficit en PTA fourni au Dr Ratnoff par le Dr Rosenthal corrige le trouble plasmatique du malade VII.

- 3) Enfin, rappelons que dans l'observation du malade X, des Dr J. Caen et J. Bernard, un sérum d'hémophile B donnait une correction imparfaite.

Là encore, un dosage spécifique montrait un léger déficit de ce facteur B (5'30/4'45),

fait retrouvé par Biggs, qui publie un treizième cas (early stages of blood coagulation).

Ainsi peut-on se demander si, dans ces 4 observations, ces perturbations particulières sont le fait du "déficit" en facteur Hageman ou d'une association, selon les cas:

- d'une diminution de la résistance capillaire
- d'un déficit mineur en PTA.

Enfin, un dernier point, mis en évidence, dans cette observation X par Caen et J. Bernard, mérite qu'on s'y arrête.

Le père et la mère de S... Pierrette, cliniquement normaux, n'ont aucun trouble de la coagulation. Mais une étude plus approfondie de l'hémostase, montre que ni l'un, ni l'autre ne sont capables de corriger le déficit noté chez leur enfant.

Ce fait plaide donc en faveur d'un trouble mineur existant chez les hétérozygotes transmettant le gène taré, l'anomalie n'ayant son expression que chez les sujets homozygotes.

Si ces vues sont exactes, les enfants de cette malade devraient - étant hétérozygotes - avoir le même trouble mineur que leurs grands-parents.

Quant à ses frères et soeurs, si elle en avait, ils auraient une chance sur quatre d'être tarés, comme elle.

Ceci confirme l'hypothèse de Margolius et Ratnoff, d'une transmission récessive. Mais l'étude de la génétique du facteur Hageman est encore à ses débuts.

Deux points sont certains : l'anomalie peut atteindre :

- aussi bien les hommes que les femmes
(6/6)
- des sujets d'origines les plus diverses
(3 Allemands : I, II, III)
 - 1 Lithuanien : VI,
 - 1 Belge : VII
 - 2 d'origines plus complexes
 - Italien-Français : X
 - Allemand-Français-Irlandais:VIII)

Un point est plus hypothétique : le mode de transmission de cette anomalie.

En faveur d'un mode récessif, Hageman et Margolius, apportent une étude sérieuse de la famille des 2 soeurs M.R. et T.R. (observations II et III), dont voici l'arbre généalogique : (p.57)

L'on y voit que :

- 3 des grands parents des 2 soeurs sont cousins germains.
- que l'anomalie apparaît chez 2 sur 3 des descendants, puisqu'une des 3 soeurs est indemne,
- que 3 des enfants et 4 des petits enfants sont indemnes.

Ces auteurs concluent que cette anomalie semble liée à un "autosomal récessif gene".

H : homme non testé

F : femme non testée

(H) : homme décédé

(F) : femme décédée

H : homme testé normal (F) (H)

F : femme testée normale

H : homme "Hageman trait"

F : femme "Hageman trait"

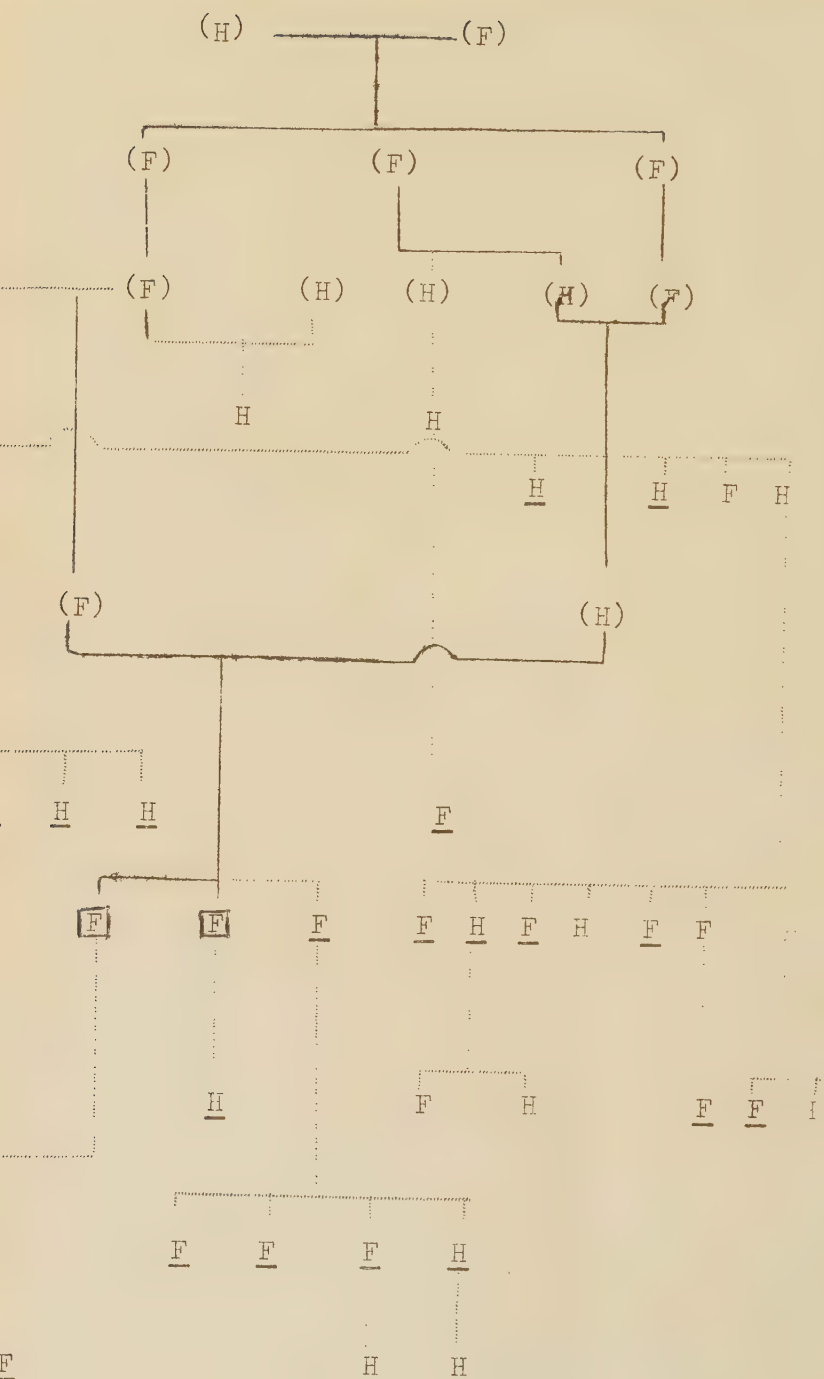
(H) H H F F H H

F H F H H H H H F H

F F F H H

F F F

F H H H H H



CHAPITRE IV

ROLE DU FACTEUR HAGEMAN

-:-

Depuis longtemps déjà, le rôle du verre sur la coagulation est connu : la coagulation du sang en tube de verre est beaucoup plus rapide qu'en tube paraffiné ou siliciné.

On s'étonne également de la fluidité du sang dans les vaisseaux sanguins et de sa coagulabilité in-vitro.

Et, récemment, la découverte du facteur Hageman a permis de mieux comprendre ces faits

- le facteur Hageman serait le FACTEUR-CONTACT.

°°°

Voici les principales expériences qui ont conduit à cette conclusion :

Ratnoff et Rosenblum, reprenant les travaux de Shaphir et de De Vries (1956), de Margolis, de Fiala, montrent le rôle du facteur Hageman dans l'activation de la phase initiale de la coagulation par le contact.

Ils l'étudient grâce aux différents tests suivants.

1 - L'action du verre sur le plasma humain normal.

Le temps de recalcification du plasma, dépourvu de plaquettes, recueilli en tube siliconé, est raccourci en présence de verre pilé.

Entre certaines limites, le logarithme de ce temps est inversement proportionnel à la quantité de verre utilisée.

Or, cette action peut être mise en évidence sur du plasma dont tous les facteurs sont détruits ou inhibés exceptés :

le facteur Hageman

le P.T.A.

Le plasma oxalaté, adsorbé par SO_4Ba , chauffé à 56° pendant 30' (ne contenant donc plus que P.T.A. et facteur Hageman) est incoagulable et ne modifie pas le temps de recalcification d'un plasma normal en tube siliconé (plasma intact).

Mais si ce plasma, adsorbé, chauffé, est mis en contact avec le verre, il devient capable d'accélérer le temps de recalcification d'un plasma normal.

Ceci n'était pas retrouvé si le plasma était chauffé à 65° pendant 15', température à laquelle le facteur Hageman est détruit.

Donc, l'effet activateur du verre sur la coagulation requiert la présence du facteur Hageman.

On pense que le verre libérerait le facteur Hageman d'un inhibiteur, le transformant ainsi en sa forme active.

2 - L'action du verre sur le plasma "Hageman trait"

Dans le plasma "Hageman trait", comme d'ailleurs dans le plasma de certains oiseaux (canard, poule...) l'action du verre sur la phase initiale de la coagulation n'est pas retrouvée.

Et, de plus, cette action est gênée pour un plasma normal par l'addition d'un plasma "Hageman trait"

Plasma	T.C. (en tube siliconé)
1 - Normal "intact"	> 120'
2 - Normal "contact"	12'
3 - Hageman trait "intact"	> 120'
4 - Hageman trait "contact"	> 120'
5 - ½ Hageman "contact" + ½ Normal "intact"	> 120'
6 - ½ Normal "contact" + ½ Normal "intact"	12'
7 - ½ Hageman + ½ Normal, "intacts" mélangés, puis mis en contact avec le verre	29'
8 - ½ Hageman "contact" + ½ Normal "contact"	14'
9 - ½ Hageman "contact" + ½ Normal "intact", mé- langés, puis mis en contact avec le verre	20'

(On appelle plasma "intact", le plasma n'ayant pas été en contact avec le verre, et "contact" le plasma mis en contact avec le verre).

Ce tableau est évocateur, insistons sur le 8 : si le plasma Hageman trait ("contact"

ou "intact") n'est ajouté que secondairement à un plasma normal, mis au préalable en contact avec le verre, cette addition est peu appréciable.

Deux explications sont admissibles :

Dans le Hageman trait, il y a déficit en facteur Hageman, ou bien, le facteur Hageman existe en quantité normale, mais reste sous sa forme inactive, une substance interférant avec l'action du verre, l'empêchant d'activer, ainsi, le facteur Hageman.

Mais, une fois le facteur Hageman "activé", cette "substance" est sans action (8).

3 - Effet du facteur Hageman sur le plasma "Hageman trait".

Le facteur Hageman isolé, utilisé à différentes dilutions dans une solution tampon, mis en contact avec le verre, est mélangé à parties égales, en tubes siliconés, à un plasma citraté, provenant :

d'un sujet normal
et d'un Hageman trait.

Dilution		1/4	1/16	1/64	1/256
Normal	5'	9'	13'	20'	30'
Hageman trait	5'	8'	13'	21'	35'

Dans l'un et l'autre cas, les temps de recalcification sont les mêmes.

Ceci suggère à nouveau que l'effet inhibiteur du plasma Hageman trait se produit avant la formation du facteur Hageman actif.

4 - Effet des adsorbants.

Le kaolin, le charbon, et surtout le carbonate de baryum, ont la même action activatrice que le verre.

5 - Disparition rapide du facteur Hageman après contact avec le verre.

Margolis, déjà, avait insisté sur le caractère labile des substances activées apparaissant après le contact du verre.

Ratnoff libère, par centrifugation, un plasma normal "contact", des particules de verre et le garde à 37° en tube siliconé. A intervalles réguliers, on prélève 0,1 cc de ce plasma et on l'additionne d'une égale quantité de plasma normal "intact" et de chlorure de Calcium (0,05 M).

Au fur et à mesure, le temps de coagulation des échantillons est de plus en plus long.

De même, le facteur Hageman pur "contact" est stable à 37°, pendant 2 H.

Mélangé avec du plasma normal, il perd rapidement son activité.

	T.C. en tube siliconé
Mélange de plasma normal et de F.H. testé immédiatement	7'
Plasma normal et F.H. mis à incuber à 37° 2 H, mélangés et alors testés.	7'
Plasma normal et F.H., mélangés, mis à incuber 2 H. à 37° et alors testés	26'

Cette destruction est fonction de la température d'incubation du plasma. On pense qu'elle serait due à un enzyme plasmatique.

De son côté, Soulier, Martelle et Ménaché, faisant une très intéressante étude sur le rôle du contact dans la phase initiale de la coagulation, insistent tout particulièrement sur les rapports existant entre le Facteur Hageman et le P.T.A.

Facteur Hageman et P.T.A.

Certes, le Hageman trait et le déficit en P.T.A. se distinguent:

C'est cliniquement la latence du premier, le syndrome hémorragique du second; mais ceci n'est pas absolu, car si dans le "Hageman trait", on n'a jamais trouvé de syndrome hémorragique franc, on a parfois noté une tendance ecchymotique, un signe du lacet positif et, à l'inverse, le syndrome hémorragique dans le déficit en P.T.A. est discret, les hémorragies étant toujours provoquées.

C'est biologiquement leur mutuelle correction.

Mais, par contre, leurs propriétés physico-chimiques sont voisines et le dosage spécifique du troisième facteur prothromboplastique ne permet pas de les différencier. En effet, on corrige le déficit Hageman ou P.T.A., aussi bien par du plasma adsorbé par le sulfate de Baryum que par le sérum adsorbé par le sulfate de Baryum. Ceci est la définition même des déficits en troisième facteur. Ratnoff l'avait noté pour un déficit en facteur Hageman, Rosenthal pour un déficit en P.T.A.

En fait, il semble que le facteur Hageman activé a besoin du P.T.A. pour former le troisième facteur prothromboplastique actif ou facteur anti hémophilique C, comme le suggère le test de Margolis indirect.

Soulier, Wartelle et Ménaché, employant cette épreuve (modifiée par l'addition de céphaline au lieu de plaquettes) mesurent en tubes siliconés, le temps de recalcification d'un plasma normal "intact", servant de substrat, auquel ils ajoutent différentes quantités de plasmas activés, par agitation pendant 20' à la température ordinaire avec quarante perles de verre.

a - Dans une première série d'expériences, le substrat est un plasma normal "intact" auquel on additionne $1/3$, $1/9$, $1/27$, $1/81$, $1/243$ de plasma "contact"

- normal
- de Hageman trait,
- de déficit en P.T.A.

Les temps de recalcification sont très nettement raccourcis par le plasma "contact" normal et pauvre en P.T.A.

Au contraire non modifiés par le plasma Hageman trait, qui lui n'est pas activé par le verre.

b - Si l'on prend comme substrat du plasma "intact" de Hageman trait, l'on obtient les mêmes résultats que précédemment avec le plasma normal.

c - Au contraire, si l'on prend comme substrat du plasma "intact" manquant de P.T.A. on constate qu'il n'y a pas de raccourcissement des temps de recalcification des diffé-

rents plasmas contacts (normal; Hageman trait, déficit en P.T.A.) sauf si la quantité de plasma contact additionnée est supérieure à 1/81, la correction étant alors due à l'apport de P.T.A. au substrat.

Le plasma dépourvu de P.T.A. est donc insensible au facteur contact activé, qui est le facteur Hageman activé par le contact avec le verre.

On peut donc distinguer facteur Hageman et P.T.A. par leur comportement à l'égard des surfaces :

- le plasma de Hageman trait n'est pas activable par le verre, mais est sensible à l'addition du facteur contact, préalablement activé.

- le plasma de déficit en P.T.A. est normalement activable par le verre, mais est insensible à l'action du facteur contact activé.

- le facteur contact du plasma n'est autre que ce facteur Hageman, qui après activation par le verre, s'associe au P.T.A., pour former en présence de calcium, le troisième facteur prothromboplastique.

CONCLUSIONS

-:-

En 1955, Ratnoff et Colopy décrivaient un syndrome curieux, auquel ils donnaient le nom du premier sujet sur lequel ils l'avaient observé : "Hageman trait".

Les douze observations rapportées, ici, nous permettent de conclure que le "Hageman trait"

- atteint, probablement, selon un mode récessif,
- hommes et femmes
- de toutes origines
- cliniquement normaux
- mais, présentant un trouble grave de la coagulation, marqué essentiellement par :

- un temps de coagulation allongé,
- une consommation de la prothrombine anormale,
- un test de génération de la thrombo-plastine perturbé lorsque sont associés sérum et plasma du malade.

Il serait dû au "déficit" d'un facteur plasmatique, précurseur de la thromboplastinoformation,

- distinct des facteurs :

- antihémophilique A,
- antihémophilique B,
- P.T.A.,
- Stuart,

- présent normalement dans le sérum
 - le plasma
 - le plasma adsorbépar le sulfate de baryum,
- relativement thermostable.

Le rôle de ce facteur et la nature exacte du "Hageman trait" sont encore du domaine des hypothèses.

Cependant, les différents faits réunis dans cette étude semblent autoriser les déductions suivantes :

Dans un plasma normal, le facteur Hageman existe sous une forme inactive. Celle-ci serait le fait d'un ou de plusieurs inhibiteurs agissant directement sur le facteur Hageman.

A ces inhibiteurs serait due la fluidité du sang dans les vaisseaux.

La mise en contact du sang avec le verre ou avec des adsorbants tels que kaolin, charbon, carbonate de baryum... convertit le facteur Hageman en sa forme active, le libérant de ses inhibiteurs.

Une fois activé , le facteur Hageman serait rapidement détruit, selon un mécanisme sans doute enzymatique.

Activé, le facteur Hageman forme un complexe avec le P.T.A. (facteur de Rosenthal) constituant le troisième facteur prothromboplastique ou facteur antihémophilique C. Il initie, alors, la coagulation.

Peut-être est-il responsable, aussi , de la possible activation par le verre du facteur

antihémophilique B (Caen et J. Bernard , Soulier, Wartelle et Ménaché, Biggs) qui se retrouve peu activé dans le sérum du "Hageman trait".

Dans certaines circonstances pathologiques, la paroi vasculaire jouerait un rôle de surface comparable à celui du verre. De Cette façon pourrait s'expliquer la formation de thromboses intravasculaires.

Ainsi peut-on comprendre le rôle du facteur Hageman - facteur contact - dans la phase initiale de la coagulation. Ceci n'excluant d'ailleurs pas la possibilité d'autres facteurs contacts. En effet, un sang de "Hageman trait" a une coagulation accélérée par agitation avec le verre pilé. Les plaquettes sont-elles vecteurs de ces facteurs ? (Ratnoff, Rosenblum). On l'ignore....

Quant à la nature exacte du "Hageman trait", deux explications sont possibles :

Ou bien, il peut s'agir d'un déficit vrai en facteur Hageman.

Ou bien, il y a blocage, inhibition de ce facteur, existant en quantité normale... peut-être existerait-il, dans le sang des sujets "Hageman", une "substance" interférant, avec l'action du verre ou des adsorbants, empêchant ainsi l'activation du facteur Hageman.

Cette dernière hypothèse permettrait mieux de comprendre l'action inhibitrice qu'exercerait le plasma "Hageman" sur la coagulation d'un plasma normal et l'absence d'hémorragie, même provoquée, dans le "Hageman trait", qui, in vitro, se traduit par des troubles si graves de la coagulation.

Vu :
Le Président :
signé : J. BERNARD

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

BERNARD (J.)

Maladies du Sang.
p. 33a-33g.

LARRIERU (M.J.)

La thromboplastinoformation
Rev.Et.Clin. et Biol. II 6 595-635 1957.

CAEN (J.) et BERNARD (J.)

Syndrome hémorragique dû au défaut du
facteur prothromboplastique de Rosenthal
Le Sang 27 3 249-257 1956

CAEN (J.), BEAUMONT (J.L.) et BERNARD (J.)

Déficit en facteur Stuart. Etude Bio-
logique
Rev. Et.Clin. et Biol. III 2 161-162
1958

ALAGILLE

Physiologie de l'hémostase
La Vie médicale oct. 54 925-931

SOUЛИER (J.P.)

La consommation de la prothrombine pen-
dant la coagulation du sang veineux
et capillaire. Nouvelle méthode d'inves-
tigation des syndromes hémorragiques
Rev. Hémat. 3 302 1958

SOUЛИER (J.P.) et LE BOLLOC'H (A.G.)

Le test de tolérance à l'héparine in
vitro
Rev.Hémat. 5 148 1950

CAEN (J.) et BERNARD (J.)

Déficit en facteur Hageman
Rev. Hémat. 13 2 154-162 1958

RATNOFF (O.D.) et COLOPY (J.E.)

A familial haemorrhagic trait associated with a deficiency of clot promoting fraction of plasma
J.Clin.Invest. 34 602 1955

FRICK (P.G.) et HAGEN (P.S.)

Severe coagulation defect without haemorrhagic symptoms caused by a deficiency of the fifth thromboplastin precursor
J.Lab.Clin.Med. 47 592 1956

RAMOT (B.) SINGER (K.) HELLER (P.) et
ZIMMERMAN (H.J.)

Hageman factor (H.F.) deficiency.
Blood 11 745 1956

LARRIERU (M.J.) SOULIER (J.P.) et CULOT (Y.)

Déficit en facteur Hageman
Le Sang 27 2 152-159 1957

JIM (R.T.S.) et GOLDFEIN (S.)

Hageman trait (Hageman factor deficiency)
Am.J.Med. 23 5 824-831 1957

SJØLIN (K.E.)

Deficiency of the Hageman factor demonstrated by the thrombin generation test
Thromb.Diath.Haemat. 1 2 153 157 1957

SOULIER (J.P.) et LARRIERU (M.J.)

Déficit en 3ème facteur prothromboplastique. Rapport entre P.T.A. et facteur Hageman.
Thromb.Diath.Haemat. II 1/2 1-23 1958

- CHEVALLIER (P.) FIEHRER (A.) et SAMAMA (M.)
En marge de l'hémophilie, la déficience
en facteur Hageman
Le Sang 27 9 950-953 1956
- MARGOLIUS (A.J.) et RATNOFF (O.D.)
Observation on the hereditary nature
of Hageman trait
Blood 11 6 505-519 1956
- RATNOFF (O.D.) ROSENBLUM (J.M.)
Role of Hageman factor in the initia-
tion of clotting by glass
Am.J.Med. XXV 2 160-168 1958
- LEWIS et MERCHANT
The probable identity of glass factor
with Hageman factor
J.Clin.Invest. 37 6 911 1958
- RATNOFF (O.D.) HARTMANN (R.C.) et CONLEY (C.L.)
Studies on a proteolytic enzyme in hu-
man plasma . The relationship between
the proteolytic activity of plasma and
blood coagulation
J.Exper.Med. 91:123 1950
- BIGGS (R.) SHARP (A.A.) et MARGOLIS (J.)
Defects in the early stages of blood
coagulation. A report of four cases
Brit.J.Haemat. IV 2 177-191 1958
- SHAFRIR (E.) et VRIES (A. De)
Studies on the clot-promoting activity
of glass
J.Clin.Invest. 35 1183 1956
- MARGOLIS (J.)
Initiation of blood coagulation by
glass and related surface
J.Physiol. 137 95-109 1957

SOULIER (J.P.) WARTELLE (O.) et MENACHE (D.)

Caractères différentiels des facteurs
Hageman et P.T.A. Rôle du contact
dans la phase initiale de la coagulation

Rev.Et.Clin. et Biol. III 3 263-267
1958

WARTELLE (O.)

Mécanisme de la coagulation chez la
poule

Rev.Hémat. 17 3 1957

